

Fratture da fragilità nella Malattia Renale Cronica (MRC)

cap.7

Fratture in MRC

Maria Fusaro^{1, 2}, Andrea Aghi³, Maria Cristina Mereu⁴, Andrea Giusti⁵

¹Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) - Istituto di Fisiologia Clinica (IFC), Pisa e Dipartimento di Medicina, Università di Padova

²Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

³Clinica Medica 1, Università degli Studi di Padova, Padova

⁴Ospedale N.S. di Bonaria, S. Gavino Monreale, Italia

⁵Bone Clinic, Dipartimento delle Cure Geriatriche, Ortogeriatria e Riabilitazione, Ospedale Galliera, Genova, Italia



Maria Fusaro

ABSTRACT

Le fratture da fragilità (FF) sono comuni nei pazienti con malattia renale cronica (MRC), si verificano più precocemente e con una maggior frequenza rispetto alla popolazione generale, comportando elevata morbilità, mortalità e costi. Dopo quasi mezzo secolo di dialisi, ancora oggi non sono completamente chiare le cause che rendono tali pazienti ad alto rischio di FF. Oltre al disordine sistemico del metabolismo minerale (CKD-MBD: Chronic Kidney Disease-related to Mineral Bone Disorders) sembra avere un ruolo anche lo stato di tossicità uremica (osteoporosi uremica) che va ad alterare soprattutto la *bone quality*. La mancanza di consistenti studi prospettici ci limita la definizione dei fattori di rischio associati all'evento fratturativo; inoltre gli algoritmi oggi disponibili volti a predire la probabilità di frattura esistenti (FRAX e DeFRA) non considerano la MRC. La diagnosi di frattura vertebrale (FV), sottodiagnosticata anche nella popolazione generale, deve essere fatta con la valutazione morfometrica quantitativa mediante DEXA o con una radiografia del rachide Dorso-Lombare (D5-L4) in L-L, con l'utilizzo di un software dedicato. La bassa BMD è riconosciuta dalle recenti KDIGO come fattore di rischio di frattura negli stadi G3a-G5D. Di recente anche il Trabecular Bone Score (TBS), permettendo anche una valutazione della *bone quality*, risulta predittivo del rischio fratturativo. La Tomografia Computerizzata Quantitativa, in particolare quella ad alta risoluzione a livello radiale (High Resolution-peripheral QCT), ha mostrato un'associazione tra il rischio fratturativo ed il danno a livello corticale. Tra i biomarkers il PTH presenta dati contrastanti, mentre alti livelli di ALP sono associati a più alto rischio fratturativo.

PAROLE CHIAVE: Fratture da fragilità, Malattia renale cronica, Dialisi, Osteoporosi.

ABSTRACT

Fragility fractures (FF) are common in patients with chronic kidney disease (CKD), and they occur at a younger age and with a higher frequency than in the general population, producing significant morbidity, mortality and healthcare costs. The pathogenic mechanisms underlying FF in CKD patients have not been completely understood. Behind CKD-MBD, the uremic toxicity should play a role in their pathogenesis, by affecting bone quality (uremic osteoporosis). There are very few prospective studies investigating risk factors for fragility fractures in CKD patients, and available algorithms for fracture risk prediction (FRAX and DeFRA) have never considered CKD. The diagnosis of vertebral fractures (FV), under-diagnosed in CKD patients as well as in general population, should be performed by Quantitative Vertebral Morphometry (QVM) both with DXA or Spine (D4-L5) x-Ray. A recent KDIGO review has qualified the measurement of the Bone Mineral Density by DXA as a predictive tool for fracture risk assessment in patients with stage G3a-G5D. Furthermore, the Trabecular Bone Score (TBS, software applied to DXA) allows the bone quality evaluation as well as the fracture risk prediction. Other techniques, such as Quantitative Computerized Tomography (QCT), especially High Resolution-peripheral QCT (HR-pQCT), have been shown to be useful, although expensive. Finally, some bone biomarkers (PTH and BAP) demonstrated to be informative for the definition of fracture risk in patients with CKD-MBD. In conclusion, there are several different tools and approaches that demonstrated to be useful for the identification of CKD patients at high risk of fracture, when these are appropriately performed and interpreted by expertise clinicians.

KEYWORDS: Fragility Fractures, Chronic Kidney Disease, Dialysis, Osteoporosis.

INTRODUZIONE

La patologia fratturativa costituisce un enorme problema di salute pubblica in tutto il mondo, soprattutto negli ultimi anni in considerazione del progressivo aumento dell'età media della popolazione generale (1). In particolare è stimato che una donna su tre e uomo su 5 sopra i 50 anni, svilupperà una frattura osteoporotica (2). Infatti, l'età avanzata espone maggiormente al rischio di frattura: negli USA le fratture da osteoporosi colpiscono oltre 12 milioni di anziani e si stima che nel 2050, si avrà un incremento delle fratture fino a 6,3 milioni/anno rispetto a 1,7 milioni riscontrato negli anni '90 (3). Di pari passo, per le stesse ragioni legate all'aging, la malattia renale cronica (MRC) è in aumento in tutto il mondo e può colpire dall'8 al 16% della popolazione mondiale (4). L'aumento dell'età stessa costituisce sicuramente uno dei principali fattori di rischio, insieme a diabete ed ipertensione (5, 6). Di conseguenza, risulta facilmente intuibile, come con l'avanzare dell'età sia l'osteoporosi che la MRC possano coesistere (7).

La maggior parte delle fratture, specie quelle di femore, richiedono l'ospedalizzazione e comportano sia disabilità fisica che un aumento della mortalità e dei costi sanitari. Negli USA le fratture da osteoporosi rappresentano la maggiore causa di ospedalizzazione, con costi (5.1 bilioni di dollari) addirittura più elevati se comparati all'infarto miocardico (4.3 bilioni), allo stroke (3 bilioni) ed al tumore della mammella (0,5 bilioni) (8). Anche in Europa, in un recente report (EU27 – Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden) i costi relativi alle fratture incidenti e pregresse nell'anno 2010, erano stimati pari a ben 37 bilioni di euro (2). Le fratture incidenti nella popolazione esaminata con età uguale o maggiore a 50 anni, costituiscono il 66% dei costi, contro il 29% di quelli sostenuti per le cure a lungo termine ed il 5% per la prevenzione (2). Le fratture sono molto frequenti e comuni nei pazienti con MRC, con un'incidenza variabile da 2 a 14 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (9, 10). Si presentano ad un'età di 10-15 anni più giovane rispetto al resto della popolazione di pari sesso (11) e sono associate a maggior ospedalizzazione e mortalità (12). Quest'ultima, dopo frattura di femore, può variare dal 16% al 60% in pazienti portatori di trapianto renale (13, 14). Anche i costi aumentano significativamente nei pazienti con MRC (per frattura d'anca pari a 17.875 dollari/paziente) rispetto a coloro che presentano una funzione renale normale (vs 13.314 dollari/paziente) (15).

Nonostante la rilevanza del problema, la comunità nefrologica ha impiegato più di 30 anni dai primi studi eseguiti in pazienti con MRC, soprattutto negli stadi avanzati G4-G5D (16), per considerare ancora la patologia fratturativa come topic investigativo (17, 18). Scopo di questo articolo è la valutazione delle fratture da fragilità (FF) nei pazienti con MRC partendo dai dati epidemiologici di prevalenza, dai fattori di rischio fino alla diagnosi, basandosi sulle evidenze in letteratura che, ad oggi, risultano purtroppo limitate per la popolazione in oggetto altamente complessa sia sotto il profilo diagnostico che terapeutico (quest'ultimo trattato in un articolo separatamente).

Incidenza e prevalenza delle FF ossea nella MRC

I primi dati robusti sull'incidenza delle fratture di femore in pazienti dializzati sono stati pubblicati nel 2000 da Alem et al su un dataset americano (the US Renal Data System,USRDS) comprendente ben 326.464 pazienti, di cui il 55,9% maschi, matched per età e sesso i quali evidenziarono una netta maggiore incidenza (ogni 1000 persone per anno) nei pazienti con MRC rispetto alla popolazione generale (PG). In particolare le femmine con MRC avevano un'incidenza pari a 13 (vs

un 3 delle femmine nella PG) mentre nei maschi con MRC era pari a 7 (vs 1.6 dei maschi nella PG) (9) (Tabella 1).

A distanza di circa 10 anni Arneson et al analizzarono il trend di incidenza della frattura di femore, sempre da dataset statunitensi, a partire dagli anni '90 fino al 2010 evidenziando 11.9 eventi (ogni 1000 persone per anno) nel 1993, un progressivo aumento fino ad un picco di 21.9 nel 2004 e una successiva inversione del trend in calo a 16.6 eventi nel 2010 (19). Tale trend è stato confermato anche da Wagner et al, che valutarono l'incidenza oltre che della frattura di femore anche vertebrale riscontrando un valore pari a 12.5 eventi (ogni 1000 persone per anno) nel 1992 con aumento a 25.3 eventi nel 2004 e un declino a 21.4 nel 2009 seppur non statisticamente significativo (20). Al di là del trend, la più alta incidenza di eventi fratturativi nei pazienti con MRC rispetto alla PG rimane ben evidente, soprattutto alla luce di quanto mostrato di recente dall'analisi dei dati DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study). Dal 1996 al 2011, in una coorte di 34.597 pazienti in trattamento emodialitico, di cui il 3% andava incontro ad un evento fratturativo. Attraverso una stratificazione per paese, (partecipanti al DOPPS study), la più bassa incidenza si osservava in Giappone con 12 eventi (ogni 1000 persone per anno); la massima, pari a 45 eventi, in Belgio (l'Italia si collocava appena al di sotto dei 20 eventi) (21). I pazienti portatori di trapianto renale non solo non sono esenti al progressivo deterioramento dell'osso sia corticale che trabecolare – infatti vanno incontro ad un evento fratturativo entro i primi 5 anni dal trapianto (22) – ma hanno addirittura un rischio di frattura di femore maggiore del 34% rispetto ai pazienti in dialisi (10) e da 2 a 23 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (14, 23).

Relativamente alle fratture vertebrali (FV) gli studi sono ancora più scarsi e meno consistenti di quelli relativi alle fratture di femore (24-27), con una prevalenza alla valutazione semiquantitativa (28) simile alla PG, tra il 19% al 26% (24-26, 29). Tale dato è verosimilmente in relazione al fatto che nell'iperparatiroidismo secondario (IPS) nella MRC, l'osso prevalentemente colpito è il *corticale* rispetto *al trabecolare* (caratteristico delle vertebre). Tuttavia, la prevalenza delle FV aumenta sia nella MRC che nella PG, quando si esegue una valutazione quantitativa morfometrica (morfometria vertebrale quantitativa: MVQ) come evidenziato in un nostro studio epidemiologico multicentrico, Epidemiological VERtebral FRACTures iTalian Study (EVERFRACT), coinvolgente 18 centri dialisi del nord e centro Italia, dove su 387 emodializzati abbiamo riscontrato FV nel 55.3% dei partecipanti (27). Prevalenze simili erano state precedentemente riscontrate nei pochissimi studi esistenti in letteratura con valutazione quantitativa, sia in pazienti trapiantati pari al 50% (30) che in donne in post-menopausa osteopeniche del 57% (31). D'altronde un corretto approccio diagnostico come quello offerto dalla Morfometria Vertebrale Quantitativa (Quantitative Vertebral Morphometry – QVM, ampiamente trattato in seguito) è fondamentale per evitare il cosiddetto effetto domino già evidenziato in pazienti con osteoporosi (OP), nei quali a distanza di un anno dal riscontro di una prima FV c'era un rischio 5 volte maggiore di ri-frattura rispetto a quelli senza frattura (32).

Meccanismo patofisiologico della FF nei pazienti con MRC

Nell'ambito della MRC sono usati più termini per definire le lesioni ossee, e spesso questa molteplicità può causare confusione, ancor più se si cerca di spiegare il meccanismo fisiopatologico associato alle FF. In particolare, le definizioni correlate alle lesioni ossee nella MRC che si trovano in letteratura si distinguono nella seguente triade: Chronic Kidney Disease – Related Bone and Mineral Disease (CKD-MBD), Osteodistrofia renale ed Osteoporosi. La *CKD-MBD* è un disordine sistemico del metabolismo minerale, caratterizzato a sua volta da:

1. anomalie riguardanti biomarkers quali Calcio (Ca), Fosforo (P), Paratormone (PTH),

vitamina D;

2. anomalie dell'osso comprendenti il suo turnover, la mineralizzazione, volume o resistenza;
3. presenza di calcificazioni vascolari e dei tessuti molli (33).

Col termine *'osteodistrofia renale'* invece, tanto usato in passato, si descrivono i quadri morfologici di patologia ossea associati alla CKD (lesioni istologiche definite con l'esecuzione della biopsia ossea), secondo la classificazione TMV: Turnover, Mineralizzazione e Volume, come da indicazione delle *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* (34). I quadri istologici dell'osteodistrofia renale si caratterizzano a loro volta in: Osteite Fibrosa (ad alto turnover), Osteomalacia (a normale turnover), malattia Adinamica (a basso turnover) e la forma Mista (34). Infine, l'*osteoporosi* (dal greco *osteon: osso e poros: poro*) che è definita dalla World Health Organization come un disordine scheletrico sistemico, caratterizzato da compromissione della resistenza ossea che predispone ad un aumento di fragilità scheletrica e quindi a rischio di frattura (35). La resistenza ossea (RO) riflette l'integrità di due componenti fondamentali per la salute dell'osso: la densità minerale ossea (*Bone Mass Density: BMD*) e la qualità ossea (*Bone Quality: BQ*). La BMD esprime la quantità di minerale per area ossea (g/cm^2) (36), mentre la BQ comprende diverse componenti, quali: la microarchitettura, il turnover, la mineralizzazione, l'accumulo di micro danni (o *microcrack*) (37).

Bone Quality e Osteoporosi Uremica (OU) nella MRC

La BQ rappresenta in realtà una componente fondamentale della RO, poiché essa è il termine usato per descrivere la capacità meccanica portante dell'osso stesso, includendo tra le sue componenti sia le *Proprietà Strutturali* che le *Proprietà dei Materiali* (Tabella 2) (38). La matrice extracellulare (ME) del tessuto osseo nella sua componente organica è composta in maniera preponderante dal collagene di tipo I, il quale conferisce all'osso un certo grado di elasticità permettendo in tal modo una resistenza all'allungamento (39). L'altra componente della ME del tessuto osseo, nella componente inorganica, è invece composta dai minerali, di cui il preponderante è il difosfato di calcio, organizzato in forma di cristalli di idrossiapatite; quest'ultima dà all'osso rigidità e durezza, permettendo in tal modo una sua resistenza alla compressione (39). Nella MRC c'è un deterioramento dell'elasticità ossea che associato all'interessamento corticale renderebbe ragione della maggior prevalenza delle fratture di femore (40). Purtroppo è impossibile misurare le proprietà meccaniche dell'osso in termini di elasticità nella comune pratica clinica, mentre questo lo si è potuto evidenziare in diversi studi sperimentali. Le tossine uremiche (per esempio: *indossil solfato, p-cresilsofato, Advanced Glycation end products: AGE*) ed il conseguente incremento dello stress ossidativo, sembrano deteriorare preferenzialmente le Proprietà dei Materiali nella BQ (Tabella 2) come la produzione di fibre collagene cross-links modificate da AGE con risultato finale di un'umentata fragilità ossea (41) (Figura 1).

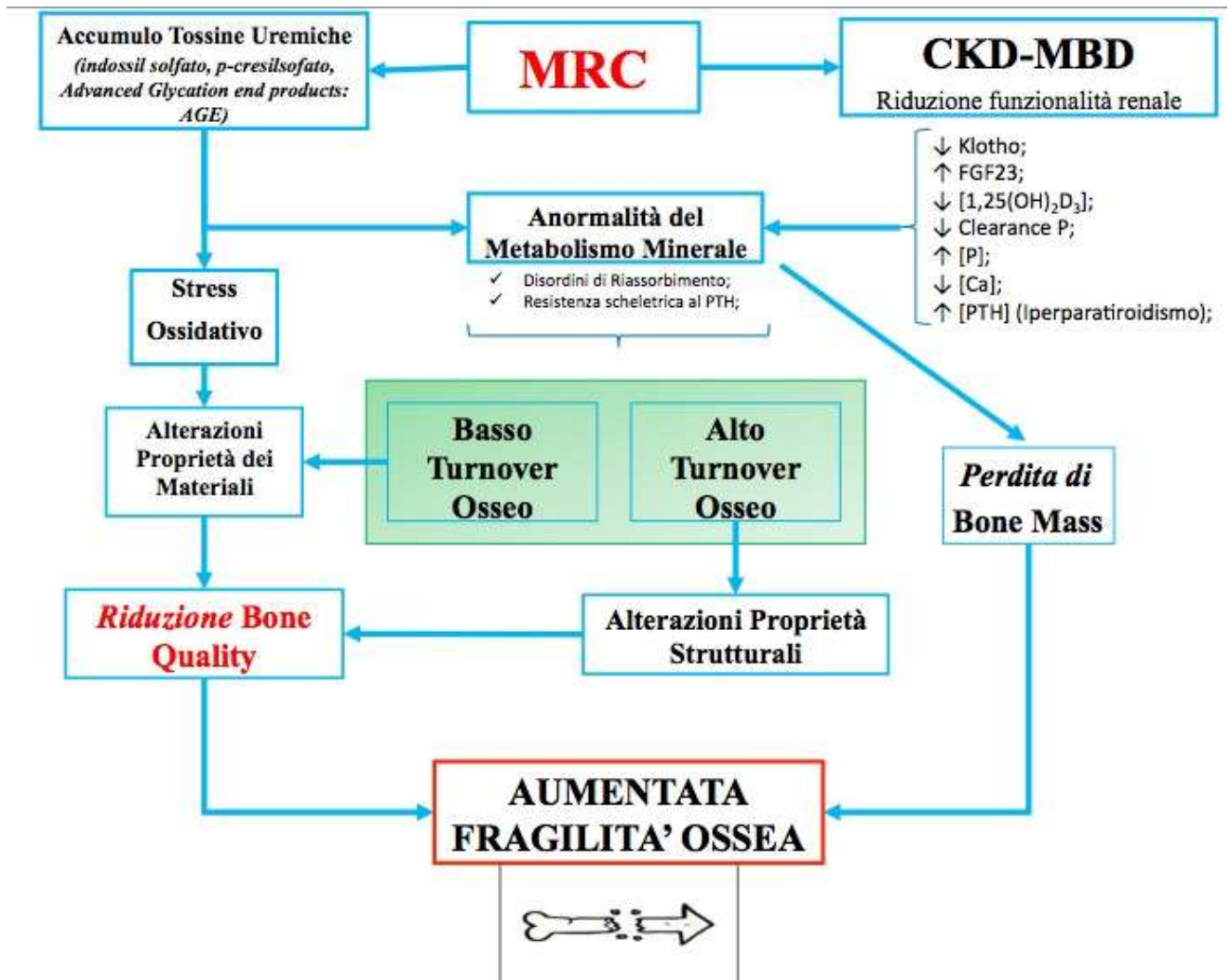


Figura 1 Meccanismo patofisiologico della FF nei pazienti con MRC

Negli animali da esperimento queste alterazioni della qualità ossea sono caratterizzate da:

1. peggioramento in modo inversamente proporzionale alla funzionalità renale (42);
2. indipendenza dai MBD (43, 44);
3. riduzione delle tossine uremiche dopo somministrazione di una sostanza assorbente (AST-120), mentre non vi è alcun beneficio in termini di funzione renale e dei MBD (41).

In definitiva, verosimilmente, secondo un'intrigante ipotesi di un gruppo di nefrologi nipponici (36, 40), le tossine uremiche sarebbero responsabili in buona parte delle FF nei pazienti con MRC fino allo stadio terminale (dialisi), giustificando così l'elevata prevalenza, nonostante l'inserimento negli ultimi anni di nuove terapie per le alterazioni del metabolismo minerale (36, 38). Pertanto, l'interessamento osseo presente in MRC meriterebbe un concetto più ampio, definito come 'osteoporosi uremica', causata appunto dall'ambiente 'uremico' e dove la produzione di tossine uremiche e non solo le alterazioni del metabolismo minerale sarebbero responsabili dell'alterata qualità ossea (38, 40). In conclusione, la MRC e lo stato uremico che ne deriva potrebbero indurre osteoporosi al pari di un trattamento con cortisone, ma per confermare ciò avremo bisogno in futuro di studi prospettici ben definiti a tale riguardo (36, 38).

Un cenno meritano anche l'accumulo di microdanni o *microcrack*. Uno degli scopi principali del rimodellamento osseo normalmente è quello di riparare i microdanni da stress meccanico che si verificano giornalmente nell'osso. L'assenza del rimodellamento osseo e l'eccessivo accumulo di

microdanni potrebbero quindi causare FF (36, 45). In corso di MRC, la presenza di un basso turnover osseo potrebbe quindi condurre ad un elevato rischio di fratture per un accumulo di microdanni (36, 38, 46).

Fattori di rischio per FF ossea

Nella popolazione generale da qualche anno sono stati sviluppati degli algoritmi che consentono di predire la probabilità di frattura a 10 anni con il dato della Densità Minerale Ossea (BMD). Il più conosciuto, ed elaborato dal World Health Organization, viene chiamato Fracture Risk Assessment Tool, FRAX (*FWHOFRAT: World Health Organization (2011) sul sito web <http://www.shef.ac.uk/FRAX>*). Nel FRAX vengono considerati diversi fattori di rischio (Tabella 3). Un gruppo di esperti di osteoporosi italiani ha migliorato l'algoritmo del FRAX, elaborando il cosiddetto DeFRA (*Derived Fracture Risk Assessment*), non limitandolo a semplici risposte dicotomiche (sì o no) ma permettendo una variabilità di scelte, come per esempio una risposta più dettagliata sulla frequenza delle pregresse fratture, sulle comorbilità ed anche sull'uso di farmaci che aumentano il rischio di frattura oltre i cortisonici, ad es. blocco ormonale adiuvante (47).

Il DeFRA, ha maggiormente tenuto conto dei fattori di rischio indipendenti dalla BMD poiché essi sono stati determinanti sulla definizione dei criteri di rimborsabilità dei farmaci per l'osteoporosi stessa (Nota 79 AIFA).

Un particolare cenno riguardo all'uso di farmaci che aumentano il rischio di frattura nei pazienti con MRC meritano gli inibitori di pompa protonica (PPI) ed il Warfarin poiché il loro utilizzo è elevato in questa popolazione di pazienti rispetto alla PG (48, 49). I primi sembrerebbe che abbassando la concentrazione di acido cloridrico, portino ad un'alterazione (down-regulation) dell'espressione e del funzionamento del trasportatore transcellulare TPRM6 (Transient Receptor Potential) causando ipomagnesemia (50) e conseguentemente un peggioramento dello stato di mineralizzazione dell'osso se il trattamento rimane prolungato negli anni (51). Il Warfarin, inibendo il ciclo della vitamina K, riduce l'osteocalcina (o Bone Gla Protein: BGP), essenziale per una corretta mineralizzazione ossea (52). Trattamenti della durata maggiore di un anno si associano ad un aumento del rischio fratturativo nei maschi trattati sia nella PG (53) che in dialisi (49).

Purtroppo sia nel FRAX che nel DeFRA non compare la MRC (CKD), nonostante ci siano ormai più studi in letteratura che confermano come all'aumentare dello stadio di insufficienza renale vi sia un proporzionale incremento anche dell'evento fratturativo (54).

Per tale motivo noi proponiamo il K-DeFRA (*Kidney Derived Fracture Risk Assessment*) che tiene conto dei vari stadi di CKD ed anche differenziando le varie metodiche poiché nella emodialisi (HD) convenzionale sembra che l'evento fratturativo sia maggiore rispetto alla HD notturna (HDN) ed alla dialisi peritoneale (DP) (55–56–57) (Tabella 3).

Relativamente all'applicazione del FRAX gli studi nei pazienti con MRC sono limitati ed esso sembra in grado di predire il rischio fratturativo nei vari gradi di insufficienza renale (58) mentre in una popolazione di emodializzati giapponesi è risultato predittivo per mortalità (59). Nei pazienti trapiantati il FRAX si è mostrato debolmente predittivo (60), motivo per cui la comunità nefrologica dovrebbe mostrarsi sensibile ad implementare il K-DeFRA in studi prospettici.

Diagnosi di FF nella MRC

Morfometria Vertebrale Quantitativa (Quantitative Vertebral Morphometry, QVM) e Indice di Deformità della Colonna (Spine Deformity Index, SDI)

Le FV, molto frequenti nei pazienti affetti da OP, sono sottodiagnosticate sia nella PG che nella MRC e l'importanza di una loro corretta ed accurata diagnosi, come già accennato, deriva dal fatto che la loro presenza, anche se asintomatica, rende il rischio di ri-frattura entro l'anno molto elevato (32). Per FV si intende una deformazione del corpo vertebrale per riduzione di una delle sue altezze oltre un certo valore soglia (20%: classificazione secondo il metodo semiquantitativo di Genant) (28). Tale riduzione può interessare tutte le pareti del corpo vertebrale: anteriore, media e posteriore, si parlerà rispettivamente di deformità a cuneo, biconcava o crollo. Il grado di severità della deformità viene definito a seconda del grado di riduzione dell'altezza del corpo vertebrale: lieve (20-25%, *grado severità 1*), moderato (26-40%, *grado severità 2*) e severo (>40%, *grado di severità 3*) (28). Tale valutazione può essere eseguita attraverso due metodi: il primo è quello visivo semiquantitativo che solo un radiologo esperto può eseguire; il secondo prevede la QVM. Quest'ultima consiste nella identificazione di 6 punti di repere (anteriore, medio e posteriore), a livello del margine superiore ed inferiore di ogni vertebra, da D5 a L4, sia eseguendo una DEXA (Morphometric X-ray Absorptiometry: MXA) che una radiografia in L-L (morphometric X-ray radiography: MRX). Quest'ultima se eseguita correttamente (ossia bisognerebbe sempre utilizzare la stessa distanza fuoco-pellicola di 100 cm, lo stesso punto di incidenza del raggio centrale; in genere si utilizza D7 per il segmento dorsale e L3 per il segmento lombare) permette una risoluzione maggiore delle immagini e quindi una migliore valutazione rispetto alla MXA (61). Inoltre, la QVM può essere eseguita manualmente (con righello) o computerizzata attraverso dei software preposti. Il nostro gruppo nell'EVERFRACT study (27), in cui abbiamo valutato la prevalenza delle FV attraverso QVM computerizzata (62), ha rilevato che la maggior parte delle FV si localizzavano a livello dorsale, con grado di severità lieve e tipo di deformità a cuneo; completamente in linea con i pochissimi altri studi in letteratura (30, 31). Inoltre, negli stessi pazienti abbiamo valutato lo SDI (63), ossia il grado di deformità della colonna, il quale viene generalmente calcolato come la somma matematica del grado di severità (lieve 1, moderato 2 e severo 3) di tutte le FV presenti da D5 a L4 (28). Tale indice non permette in questo modo di distinguere se lo SDI è generato da più FV di grado lieve o da poche severe. Per esempio, se lo SDI è di 12: potrebbero essere 12 FV lievi (score di severità 1), quindi lo SDI sarebbe generato dal prodotto seguente: 12×1 . Altresì, lo SDI di 12 potrebbe essere anche dato dalla presenza di 4 FV severe (score di severità 3), quindi in questo caso lo SDI sarebbe generato dal prodotto seguente: 4×3 (28). Per rendere tale indice indicativo anche in termini qualitativi, ossia volto ad essere più accurato relativamente alla valutazione del grado di severità, noi ne abbiamo elaborato un altro integrativo al precedente: il cosiddetto c-SDI, ossia SDI corretto, dato dal rapporto tra lo SDI diviso per il numero di FV della vertebra considerata da D5 a L4. Nei casi precedenti, il c-SDI sarà rispettivamente $12/12=1$, $12/4=3$; quindi più alto è il c-SDI e peggiore sarà la severità della FV (62) (Tabella 4). Nell'EVERFRACT Study il c-SDI si è dimostrato qualitativamente efficace nell'evidenziare sia una maggior severità delle FV a livello lombare rispetto il tratto dorsale, che una sua associazione con biomarkers dell'osso e di rischio cardiovascolare (63). Esiste infatti un importante cross-talk tra FV e calcificazioni vascolari (CV), quest'ultime risultanti predittrici delle prime (27), topic separatamente trattato in un articolo dedicato.

Bone Mass Density (BMD) e Trabecular Bone Score (TBS)

Fino al 2009 le KDIGO (33) suggerivano che la BMD (misurata tramite Dual-Energy Absorptiometry, DXA) in pazienti con MRC, stadi 3-5D, non dovesse essere valutata di routine poiché non c'erano

dati sul suo valore predittivo di rischio fratturativo (livello di raccomandazione 2B). Dal 2012 però cominciarono a comparire alcuni studi prospettici (64-66, 58) i quali hanno portato ad un update delle Linee Guida con cambiamento della raccomandazione, suggerendo invece come la BMD negli stadi di MRC G3a-G5D, è predittiva del rischio fratturativo se i risultati saranno impattanti sulle decisioni terapeutiche (67). E' bene comunque sottolineare che la BMD non è indicativa né del *bone quality* né tantomeno del tipo di osteodistrofia renale, quindi, come sottolineato nella sessione dedicata alla biopsia ossea ed alla terapia, la biopsia ossea rimane il gold standard per le decisioni terapeutiche nei casi in cui il nefrologo non abbia ben definito il quadro di patologia ossea nel paziente poiché, a nostro parere, il rischio di un trattamento errato è più dannoso del rischio fratturativo stesso (68, 69).

Il Trabecular Bone Score (TBS) è un'indagine eseguita da un software applicato sugli scanner della DXA, che va a misurare attraverso una scala di grigi la struttura della microarchitettura da L1 a L4, dando in tal modo una valutazione della *bone quality* (70). In particolare esso assumerà valori elevati, pari a ≥ 1.3 , quando l'osso si presenterà con piccoli spazi tra le ampiezze segno di una microarchitettura densa e connessa, rappresentativa di un buon stato di salute dell'osso; viceversa, quando la microarchitettura risulterà con ampi spazi, meno densa e connessa, sarà rappresentativa di uno stato di osteopenia od osteoporosi, i cui bassi valori saranno compresi tra 1.2-1.3 o ≤ 1.2 (70). In pazienti trapiantati di rene valori di TBS <1.37 sono risultati predittivi di frattura indipendentemente dal FRAX (71) ed associati alla struttura trabecolare (72).

Tomografia Computerizzata Quantitativa (Quantitative Computed Tomography, QCT)

La QCT è una metodica diagnostica avente una risoluzione di $300 \mu\text{m}^3$, che permette una valutazione tridimensionale della densità del tessuto osseo in un determinato volume (a differenza della DEXA che la valuta in una determinata area), analizzando separatamente l'osso corticale dal trabecolare (69, 26). Esiste anche una QCT ad alta risoluzione (*high resolution peripheral QCT: HR-pQCT*), tra 60 a $80 \mu\text{m}^3$, che permette una valutazione della *bone quality* in termini di microarchitettura, in particolare numero, spessore e separazione delle trabecole (69). Alla HR-pQCT può essere applicata l'Analisi degli Elementi Finiti (FE: Finite Element), un metodo di calcolo per valutare la competenza meccanica dell'osso sia in toto che nei vari compartimenti corticale e trabecolare (73).

In 52 pazienti emodializzati, di cui più della metà presentava patologia fratturativa, era stata eseguita una pQCT radiale che evidenziò un'associazione significativa con la riduzione dei parametri corticali (densità, area e spessore) (26). Nickolas et al in 55 pazienti con MRC, stadio 2-5D, valutati con la HR-pQCT sempre a livello del radio distale, evidenziò una significativa riduzione a livello corticale dell'area (-2.9%), della densità (-1.3%), dello spessore (-2.8%) ed un incremento della sua porosità (+4.2%) (74). Un recente studio di comparazione tra biopsia ossea e HR-pQCT, in 31 pazienti in dialisi, ha riscontrato un'associazione significativa tra i parametri istomorfometrici e i valori corticali dell'HR-pQCT (75).

Biopsia Ossea (BO)

Alla BO c'è una sessione dedicata, noi vogliamo solo puntualizzare come anche nelle recenti KDIGO c'è una raccomandazione all'esecuzione della medesima quando il tipo di osteodistrofia renale sarà impattante sulle decisioni terapeutiche. A livello nazionale sfortunatamente tale metodica è andata in disuso nelle ultime due decadi, per tale motivo tra i topic perseguiti anche dal nostro gruppo, coinvolto nel connubio tra la Società Italiana di Nefrologia (SIN) e la Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) c'è stato

il recente riconoscimento di Hub nazionali atte alla lettura e diagnosi istopatologica delle BO nel tentativo di sensibilizzare ed orientare i medici ad una rivalutazione ed applicazione della metodica stessa.

Biomarkers

Più volte le Linee Guida hanno incoraggiato il nefrologo a mantenere il PTH a livelli tali da consentire un rimaneggiamento osseo per ridurre quindi al minimo il rischio fratturativo. Purtroppo la mancanza di un numero consistente di studi prospettici con obiettivo primario l'evento fratturativo ha fatto sì che ad oggi non sappiamo ancora quali siano i livelli ottimali di PTH per prevenirlo. Anzi, i dati sono addirittura contraddittori, ci sono studi che trovano un'associazione con la patologia fratturativa per valori di PTH > a 900pg/ml (76) ed altri invece per livelli opposti, < 195 (11). Di recente, uno studio prospettico giapponese coinvolgente ben 185.277 ha evidenziato una più alta incidenza di fratture di femore con livelli più bassi di PTH e più alti di ALP (77). Quest'ultimo dato, relativo all'ALP era stato osservato anche in precedenza da Limori et al, sempre in uno studio prospettico coinvolgente 485 emodializzati (AUC 0.766, $p < 0.0001$) (65). In effetti, l'entrata in commercio dei differenti kit di dosaggio per il PTH, sul finire degli anni '90, ha fatto sì che il nefrologo abbia meno focalizzato il monitoraggio del paziente con tale biomarker (78); tuttavia da questi risultati l'ALP risulta essere un predittore di rischio fratturativo e quindi il nefrologo dovrebbe considerarlo alla pari del PTH nel monitoring del paziente con patologia ossea in MRC.

Come già descritto in precedenza, dai dati DOPPS, si evidenzia come il Giappone risulta essere il paese con più bassa incidenza di fratture tra i partecipanti (21). Vogliamo fare un accenno che in tale nazione c'è un alto consumo di Vitamina K, la quale nella sua forma K1 o fillochinone, in un nostro studio multicentrico, Vitamin K Italian (VIKI) study, in 387 emodializzati, è risultata il più forte predittore per FV (79). In tal senso il dosaggio di proteine vitamina K dipendenti, quali la BGP, potrebbero essere biomarkers predittivi di FV (27).

Intrigante lo studio di Campos-Obando et al, il quale ha investigato la possibile associazione tra livelli di P e rischio fratturativo in 6791 pazienti provenienti dal Dutch Rotterdam Study ed in 5425 pazienti dell'US Osteoporotic Fractures in Men. In entrambi gli studi si osserva un'associazione tra livelli di P e rischio di frattura, in particolare nei soggetti senza MRC l'HR era di 1.44 (1,26-1,63) mentre nei maschi con MRC arrivava a 1.93 (1,42-2,62) (80). Tale studio dovrebbe stimolare noi nefrologi ad investigare a tale riguardo.

Conclusioni

Rispetto ai numerosi studi pubblicati nella popolazione generale, la patologia fratturativa nei pazienti con MRC pur avendo un impatto clinico importante è stata per molti anni ignorata.

Recenti dati epidemiologici confermano che le fratture rimangono ancora oggi un serio problema perché associate ad elevata morbilità, mortalità e costi. La riduzione della resistenza scheletrica è da imputare non solo alla CKD-MBD, ma anche ad alterazioni della qualità dell'osso legate allo stesso ambiente uremico, che assieme ai vari fattori di rischio contribuisce a spiegare il rischio più elevato in MRC rispetto alla popolazione generale. Sulla base di questa complessità patogenetica, è importante che la comunità nefrologica si impegni a rispondere a più quesiti dirimenti, quali ad esempio definire al meglio il concetto di osteoporosi uremica, proporre studi prospettici volti a definire fattori certi di rischio fratturativo, il tutto per arrivare ad un più corretto approccio diagnostico e terapeutico in una popolazione di pazienti altamente a rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1915–1923.
2. Svedbom & E. Hernlund & M. Ivergård et al Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports *Arch Osteoporos* (2013) 8:137.
3. Johnell O: The socioeconomic burden of fractures: Today and in the 21st century. *Am J Med* 103: 20S–25S, 1997.
4. Vivekanand J, Guillermo GG, Kunitoshi I, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260–72.
5. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004, 66(4):1310-1314.
6. Hallan S, Astor B, Romundstad S, et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2490-6.
7. Salam SN., Eastell R., Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: pathophysiology and diagnostic methods. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jun;63(6):1049-59. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.016. Epub 2014 Mar 13.
8. Singer A, Exuzides A, Spangler et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2015 Jan;90(1):53-62.
9. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.*2000;58:396–9.
10. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002; 288:3014–3018.
11. Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 36: 1115–1121, 2000.
12. Lin JC, Liang WM. Mortality and complications after hip fracture among elderly patients undergoing hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2015;16:100.
13. Nair SS, Mitani AA, Goldstein BA, et al. Temporal trends in the incidence, treatment, and outcomes of hip fracture in older patients initiating dialysis in the United States. Update of fracture epidemiology in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8:1336–42.
14. Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, et al. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol.* 2001; 11:450–7.
15. Sun Moon Kim, Jin Long Hip Fracture in Patients With Non-Dialysis-Requiring Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res.* 2016 Oct;31(10).
16. Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplement.* 2013; 3:150.
17. Ott S Bone density in patients with chronic kidney disease stages 4-5. *Nephrology (Carlton).* 2009 Jun;14(4):395-403.
18. Fusaro M, Gallieni M, Jamal SA. Fractures in chronic kidney disease: neglected, common, and associated with sickness and death. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):20-2.
19. Arneson TJ, Li S, Liu J, Kilpatrick RD, et al. Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993-2010. *Am J Kidney Dis.* 2013 Oct;62(4):747-54. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.368. Epub 2013 Apr 28.
20. Wagner J, Jhaveri KD, Rosen L, et al. Increased bone fractures among elderly United States hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:146–15115.
21. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014; 85:166–173.
22. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, et al. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009; 87:1846–1851.
23. Vantour LM, Melton LJ et al. Long term fracture risk following renal transplantation: a population based study. *Osteoporosis International* 2004; 15:160-167.
24. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999. 33:287-293.
25. Rodriguez-Garcia M et al, Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2009, 24: 239-246.
26. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *Bone Miner Res.* 2006 Apr;21(4):543-8.
27. Fusaro M., Tripepi G., Noale G., et al. High Prevalence of Vertebral Fractures Assessed by Quantitative Morphometry in Hemodialysis Patients, Strongly Associated with Vascular Calcifications. *Calcif Tissue Int.* 2013 Jul;93(1):39-47. doi: 10.1007/s00223-013-9722-x. Epub 2013 Mar 14.
28. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993: 1137-48.
29. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 133–139.
30. Giannini S, Sella S., Silvia Netto F, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res.* 2010

- Apr;25(4):841.
31. Arboleya L, Díaz-Curiel M, Del Río L, et al. Prevalence of vertebral fracture in postmenopausal women with lumbar osteopenia using MorphoXpress® (OSTEOXPRESS Study). *Aging Clin Exp Res*. 2010 Oct-Dec;22(5-6):419-26.
 32. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001 Jan 17;285(3):320-3.
 33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease- mineral bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113: S1-130.
 34. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2006; 69: 1945-1953.
 35. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785-95.
 36. Kazama JJ. Chronic kidney diseases and fragility fracture. *Clin Exp Nephrol* 1368-3. Dec 2016.
 37. Felsenberg, and S. Boonen. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 2005 27(1): 1-11.
 38. Iwasaki Y, Kazama JJ, Fukagawa M. Molecular abnormalities underlying bone fragility in chronic kidney disease. *Bio Med Research International* 2017 in press.
 39. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3 Suppl 3:S131-9. doi: 10.2215/CJN.04151206.
 40. Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl* (2011) 3(5):446-450.
 41. Iwasaki JJ, Kazama H, Yamato H, Shimoda, Fukagawa M. Accumulated uremic toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease. *Bone* 2013. 57(2):477-83.
 42. L. Newman, S.M. Moe, N.X. Chen, et al. Cortical bone mechanical properties are altered in an animal model of progressive chronic kidney disease. *PLoS One*.9(6): 2014.
 43. H. Malluche, D.S. Porter, M.C. Monier-Faugere, H. Mawad, and D. Pienkowski. Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol*. 23(3):525-32, 2012.
 44. Iwasaki, J.J. Kazama, H. Yamato, A. Matsugaki, T. Nakano, and M. Fukagawa. Altered material properties are responsible for bone fragility in rats with chronic kidney injury. *Bone*. 81:247-54, 2015.
 45. Seref-Ferlenguez, and O.D. Kennedy, et al. Bone microdamage, remodeling and bone fragility: how much damage is too much damage? *Bonekey Rep*. 4:644, 2015.
 46. H Ng A, Omelon S, Variola F. Adynamic Bone Decreases Bone Toughness During Aging by Affecting Mineral and Matrix. *J Bone Miner Res*. 2016 Feb;31(2):369-79.
 47. Adami, G. Bianchi et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: Project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol. Review*. 2010 Jul-Aug;28(4):561-70.
 48. Fusaro M., Noale M., Tripepi G., et al. Long-term proton pump inhibitor use is associated with vascular calcification in chronic kidney disease: a cross-sectional study using propensity score analysis. *Drug Saf*. 2013;36(8):635-642.
 49. Fusaro M, Tripepi G, Noale M, et al. Prevalence of vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality in warfarin treated hemodialysis patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(2):248-58.
 50. Regolisti G. et al. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton-pump inhibitor. *Am J Kidney disease*, Vol. 56, n°1 (July), 2010:168-174.
 51. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):765-771.
 52. Ducy P., Desbois C., Boyce B., et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996 Aug 1;382(6590):448-52.
 53. Gage BF1, Birman-Deych E, Radford MJ, et al. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 23;166(2):241-6.
 54. Naylor KL et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014 Oct;86(4):810-8. Epub 2014 Jan 15.
 55. Chen YJ, Kung PT, Wang YH, et al. Greater risk of hip fracture in hemodialysis than in peritoneal dialysis. *Osteoporos Int*. 2014 May;25(5):1513-8. Epub 2014 Feb 21.
 56. Mathew AT, Hazzan A, Jhaveri KD, et al. Increasing hip fractures in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Nephrol*. 2014;40(5):451-7. Epub 2014 Nov 26.
 57. Auguste BL, Yuen D, Chan CT. Conventional hemodialysis is associated with greater bone loss than nocturnal hemodialysis: a retrospective observational study of a convenience cohort. *Can J Kidney Health Dis*. 2016 Jun 1;3:27.
 58. Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:646-653.
 59. Hayashi T, Joki N, Tanaka Y, et al. The FRAX® as a predictor of mortality in Japanese incident hemodialysis patients: an observational, follow-up study. *J Bone Miner Metab*. 2015 Nov;33(6):674-83. doi: 10.1007/s00774-014-0631-5. Epub 2015 Feb 18.
 60. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX: FRAX predicts fracture risk in kidney

- transplant recipients. *Transplantation* 97: 940–945, 201445.
61. Guglielmi G, Palmieri F, Placentino MG, et al. Assessment of osteoporotic vertebral fractures using specialized workflow software for 6-point morphometry. *2009 Eur J Radiol* 70:142–148.
 62. Guglielmi G, Stoppino LP, Placentino MG, et al. Reproducibility of a semi-automatic method for 6-point vertebral morphometry in a multi-centre trial. *Eur J Radiol* 2009; 69:173–178.
 63. Fusaro M, Gallieni M, Noale M, Tripepi G, Miozzo D, Plebani M, et al. The relationship between the Spine Deformity Index, biochemical parameters of bone metabolism and vascular calcifications: results from the Epidemiological VERtebral FRACtures iTalian Study (EVERFRACT) in dialysis patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Jan 4.
 64. Yencheck RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1130-1136.
 65. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 345-351.
 66. West, CE, Lok, L, Langsetmo, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 30(5):913-9, 2015.
 67. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017 Jul;92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
 68. Moe SM. Renal Osteodystrophy or Kidney-Induced Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Jun;15(3):194-197.
 69. McNerny EMB, Nickolas TL. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Jun;15(3):207-213. Bone Quality in Chronic Kidney Disease: Definitions and Diagnostics.
 70. Hans D., Goertzen AL., Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *Bone Miner Res*. 2011 Nov;26(11):2762-9.
 71. Naylor KL, Lix LM, Hans D, et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int*. 2016 Mar;27(3):1115-1121. doi: 10.1007/s00198-015-3424-3. Epub 2015 Nov 25.
 72. Luckman M., Hans D., Cortez N., et al. Spine Trabecular Bone Score as an Indicator of Bone Microarchitecture at the Peripheral Skeleton in Kidney Transplant Recipients *Clin J Am Soc Nephrol* 12: Vol 12 April, 2017.
 73. Schileo E, Balistreri L, Grassi L, et al. To what extent can linear finite element models of human femora predict failure under stance and fall loading configurations? *J Biomech*. 2014; 47(14):3531-8.
 74. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease *J Bone Miner Res*. 2013 Aug;28(8):1811-20.
 75. Marques ID, Araújo MJ, Gracioli FG, et al. Biopsy vs. peripheral computed tomography to assess bone disease in CKD patients on dialysis: differences and similarities *Osteoporos Int*. 16/2/2017.
 76. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006, 70: 1358-66
 77. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Aug;29(8):1532-8.
 78. Lau WL, Kalantar-Zadeh K. Towards the revival of alkaline phosphatase for the management of bone disease, mortality and hip fractures. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Aug;29(8):1450-2. Epub 2014 Apr 15.
 79. Fusaro, M, Noale, V, Viola et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: vitamin K Italian (VIKI) dialysis study. *J. Bone Miner. Res*. 27, 2271–2278 (2012).
 80. Campos-Obando N, Koek W.N.H. Serum phosphate is associated with fracture risk: The Rotterdam Study and MrOS. *Journal of Bone and Mineral Research* February 5, 2017.

Corrispondenza a:

Maria Fusaro, MD, PhD

Tel.: 0498212173

E-mail: dante.lucia@libero.it

Tabella 1. Tabella con dati di prevalenza ed incidenza dell'evento fratturativo in pazienti con MRC stadio 5D.

(HD: Emodialisi; PD: Dialisi peritoneale)

	Autori	Anno	Numerosità Campione	Tipo Pazienti	Frattura Anca		Frattura Vertebrale	Frattura Qualsiasi	
					Prevalenza (%)	Incidenza (%/anno)	Prevalenza (%)	Prevalenza (%)	Incidenza (%/anno)
1966-1999 33 ANNI	Pendras	1966	19	HD	47				
	Rubini	1969	29	HD				27	
	Parfitt	1972	16	HD			25	44	
	Yamaguchi	1996	124	HD			11	10	
	Atsumi	1999	187	HD			21		
2000-2017 17 ANNI	Gerakis	2000	62	HD				11	
	Alem	2000	326.464 M: 55.9% F: 44.1%	HD		M: 0.74 F: 1.36			
	Coco	2000	1.272	HD		1.39			
	Stehman-Breen	2000	4.952	HD		0.69			
	Ball	2002	101.039	HD					0.29
	Jamal	2002	104	HD			33	52	
	Kaji	2002	183	HD	7.6				
	Urena	2003	70	HD			7	30	
	Block	2004	40.538	HD					0.52
	Inaba	2005	114	PD			18		
	Danese	2006	9.007	HD		0.65			
Ersoy	2006	292	PD				10		

Jadoul	2006	12.782	HD	2.6	0.89			2.56
Kaneko	2006	7.159	HD		1.01			
Jamal	2006	52	HD				52	
Mitterbauer	2007	1.777	HD					4.1
Rodriguez-Garcia	2009	193	HD			26.5		
Ambrus	2011	130	HD					3.5
Ilmori	2012	485	HD					1.9
Fusaro	2012	387	HD			55.3		
Arneson	2013	86.387 (1993) 146.835 (2001) 203.857 (2010)	HD		1.19 (1993) 2.19 (2001) 1.66 (2010)			
Wakasugi	2013	128.141 M: 61.9% F: 38.1%	HD		M: 0.75 F: 1.74			
Maravic	2014	362 M: 54% F: 46%	HD					M: 1.1% F: 1.4%
Mathew	2014	929.114	HD		1.84			
Tentori	2014	34.579	HD				3	
Chen	2014	64.124	HD: 59.457 PD: 4.667		HD: 1.36 PD: 0.63			
Delgado	2015	1.646	HD					OR: 1.6 (1.16 – 2.20)
Yamamoto	2015	3.276	HD					1.48
Kim	2017	47.510	HD		1.00			

Tabella 2. Componenti della Bone Quality

COMPONENTI DEL BONE QUALITY				
Capacità meccanica portante dell'osso stesso				
PROPRIETA' STRUTTURALI			PROPRIETA' DEI MATERIALI	
CARATTERISTICHE	SEDE	PARAMETRI ANALIZZATI	CARATTERISTICHE	PARAMETRI ANALIZZAZATI
MICROARCHITETTURA	TRABECOLARE	Numero Trabecole; Spessore; Connessione;	MINERALI:	Mineralizzazione Relativa; Mineral-to-matrix ratio; Dimensione cristalli; Purezza, perfezione, densità Minerale; Analisi Elementi; Orientamento Apatite;
	CORTICALE	Spessore; Porosità;	COLLAGENICHE:	Tipo di Crosslinking collagenico; Rapporto di Crosslinking collagenico;

Tabella 3. Comparazione degli algoritmi predittivi della probabilità di frattura: FRAX, DeFra e K-DeFra

FRAX: fracture risk assessment tools		DeFra: <i>Derived Fracture Risk Assessment</i>		K-DeFra: <i>Kidney Derived Fracture Risk Assessment</i>	
Sesso		Sesso		Sesso	
Data di Nascita:		Data di Nascita:		Data di Nascita:	
Peso		Peso		Peso	
Altezza		Altezza		Altezza	
Storia familiare frattura femore e vertebre (SI o NO);		Storia familiare frattura femore e vertebre (SI o NO);		Storia familiare frattura femore e vertebre (SI o NO);	
Parenti con fratture all'anca	SI	Pregresse fratture vertebrali o di femore	No	Pregresse fratture vertebrali o di femore	No
			1		1
	2		2		
	>2 nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno		>2 nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno		
Fumatore Attuale	SI	Altre pregresse fratture osteoporotiche	SI	Altre pregresse fratture osteoporotiche	SI
	NO		No		No
Utilizzo di glucocorticoidi	SI	Comorbidità che aumentano il rischio di frattura	No	Comorbidità che aumentano il rischio di frattura	No
			Artrite reumatoide		Artrite reumatoide
			Artrite psoriasica		Artrite psoriasica
			Sclerodermia		Sclerodermia
			Lupus		Lupus
			Parkinson		Parkinson
			Diabete		Diabete
	NO		Malattie infiammatorie intestinali croniche		Malattie infiammatorie intestinali croniche
			BPCO		BPCO

			AIDS		AIDS
			Sclerosi multipla		Sclerosi multipla
			Grave disabilità motoria		Grave disabilità motoria
			Altre Connettiviti		Altre Connettiviti
Artrite reumatoide	SI	Farmaci che aumentano il rischio di frattura	No	Farmaci che aumentano il rischio di frattura	No
	NO		Blocco ormonale		Blocco ormonale
			Cortisonici		Cortisonici
Osteoporosi secondaria	SI	T-Score Femore,		T-Score Femore,	
	NO				
Consumo di alcol (in g/cm ²)	SI	T-score Colonna.		T-score Colonna.	
BMD	SI			Classificazione dei gradi di MRC in base GFR (Glomerular Filtration Rate)	G1 (>90 ml/min)
					G2 (60-89 ml/min)
G3a (45-59 ml/min)					
G3b (30-44 ml/min)					
G4 (15-29 ml/min)					
G5 (<15 ml/min)					
Tipo Dialisi: Convenzionale, Notturna, Domiciliare, Peritoneale	Convenzionale				
	Notturna				
	Domiciliare				
	Peritoneale				
	Da Cadavere				
Trapianto Pregresso:	Da Vivente				
	Pre-emptive				

Tabella 4. Comparazione tra l'indice SDI e il c-SDI

Vertebra	FV lieve (n)	FV moderata (n)	FV severa (n)	Spine Deformity Index (SDI)	Corrected Spine Deformity Index (c-SDI)
T5	1	0	0	1	1
T6	1	0	0	1	1
T7	1	0	0	1	1
T8	1	0	0	1	1
T9	1	0	0	1	1
T10	1	0	0	1	1
T11	1	0	0	1	1
T12	1	0	0	1	1
L1	1	0	0	1	1
L2	1	0	0	1	1
L3	1	0	0	1	1
L4	1	0	0	1	1
Totale	12	0	0	12	12:12=1

Vertebra	FV lieve (n)	FV moderata (n)	FV severa (n)	Spine Deformity Index (SDI)	Corrected Spine Deformity Index (c-SDI)
T5	0	0	0	0	0
T6	0	0	0	0	0
T7	0	0	0	0	0
T8	0	1	0	2*1=2	2
T9	0	0	1	3*1=3	3
T10	0	0	0	0	0
T11	0	0	0	0	0
T12	0	0	0	0	0
L1	0	1	0	2*1=2	2
L2	0	0	1	3*1=3	3
L3	0	0	0	0	0
L4	0	1	0	2*1=2	2
Totale	0	0	0	12	12:5 = 2.4

Stesso valore di SDI ma diverso valore dello c-SDI dovuto ad una maggiore presenza di fratture severe nel 2° paziente.